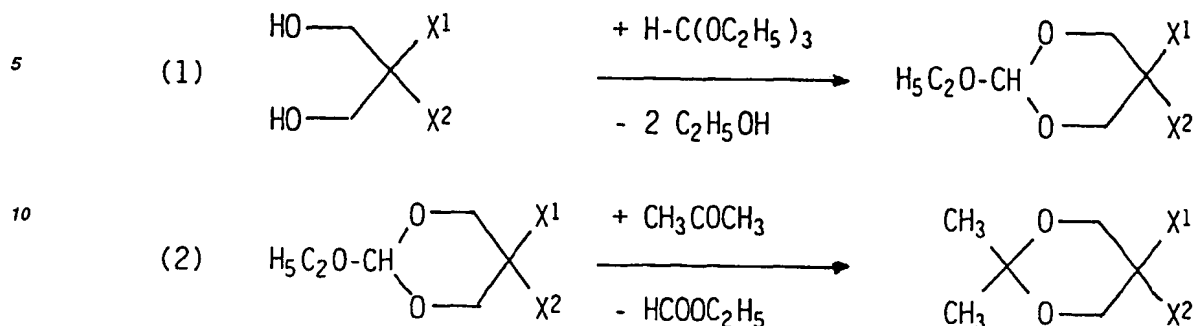


Verfahren nach der Erfindung durch das folgende Reaktionsschema wiedergegeben:



15

In bevorzugten 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel I bedeuten R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Cycloalkyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen und können zudem gemeinsam einen Alkylrest mit 4 bis 11 Kohlenstoffatomen bezeichnen und bedeuten X¹ und X² jeweils unabhängig voneinander COOR, CONR₂, CN, NO₂, C(OR)=NR oder COR, wobei R für Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Cycloalkyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht; mit der Maßgabe, daß (i) nicht beide Substituenten X¹ und X² gleichzeitig COOH bedeuten können und (ii), wenn beide Substituenten X¹ und X² gleichzeitig COR bedeuten, die beiden Substituenten R auch einen Alkylrest mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen bezeichnen können.

In besonders bevorzugten 1,3-Dioxanverbindungen I bedeuten X¹ und X² jeweils unabhängig voneinander CN oder COOR', wobei R' einen C₁₋₄-Alkylrest bezeichnet.

In bevorzugten Bishydroxymethylverbindungen der allgemeinen Formel II haben X¹ und X² jeweils unabhängig die für die bevorzugten 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen. Von den bevorzugten Bishydroxymethylverbindungen seien z.B. Bishydroxymethylmalonsäuredimethylester, Bishydroxymethylmalonsäurediethylester, Bishydroxymethylmalonsäuredi-n-propylester, Bishydroxymethylmalonsäurediisobutylester, Bishydroxymethylmalonsäuredibenzylester, Bishydroxymethylmalonsäuredi-2-ethylhexylester, Bishydroxymethyl-N,N-dimethylcarbamidoessigsäureethylester, Bishydroxymethyl-N,N,N',N'-tetramethylmalonsäurediamid, Bishydroxymethylmalonsäuredinitril, Bishydroxymethylcyanessigsäureethylester, Bishydroxymethylcyanessigsäure-n-butylester, Bishydroxymethylnitroessigsäureethylester, 3,3-Bishydroxymethylacetylaceton und 2,2-Bishydroxymethylcyclododeca-1,3-dion genannt. In besonders bevorzugten Bishydroxymethylverbindungen II haben X¹ und X² die für die besonders bevorzugten 1,3-Dioxanverbindungen angegebene Bedeutung, d.h. CN oder COOR'.

Bevorzugte Orthocarbonsäureester der allgemeinen Formel III sind die Orthoameisensäureester (R⁴ = H) von Alkanolen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (R⁵ = C₁₋₄-Alkyl). Beispiele hierfür sind Triethylorthoformiat, Triisobutylorthoformiat und, besonders bevorzugt, Trimethylorthoformiat. Wenn in der Bishydroxymethylverbindung der allgemeinen Formel II die Substituenten X¹ und/oder X² -COOR bedeuten und R von R⁴ und/oder R⁵ in der allgemeinen Formel III verschieden sind, könnte eine Umesterung stattfinden. Bemerkenswerterweise ist das nicht der Fall, so daß man in der Auswahl der Orthocarbonsäureester frei ist. Man setzt den Orthocarbonsäureester zweckmäßig in mindestens stöchiometrischer Menge ein. Im Überschuß verwendet dient er zugleich als Lösungsmittel. Gegebenenfalls empfiehlt sich auch die Mitverwendung eines inerten Lösungsmittels, z.B. eines Alkanols, wie in der Folge näher erläutert wird.

In bevorzugten Aldehyden oder Ketonen der allgemeinen Formel IV haben R¹ und R² unabhängig voneinander die für die bevorzugten 1,3-Dioxan-Verbindungen der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung. Von den bevorzugten Aldehyden und Ketonen seien z.B. Formaldehyd, Acetaldehyd, n- und iso-Butyraldehyd, Benzaldehyd, Phenylacetaldehyd, Aceton, Methylethylketon, Diisopropylketon, Cyclohexanon und Cyclododecanon genannt. Der Aldehyd oder das Keton IV wird zweckmäßig ebenfalls in stöchiometrischer Menge oder in einem Überschuß, z.B. von bis zu 200 %, eingesetzt. Bei noch größeren Überschüssen leidet die Raum-Zeit-Ausbeute.

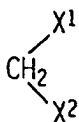
Das erfindungsgemäße Verfahren läßt sich schon unterhalb von Raumtemperatur durchführen. Oberhalb von 40°C ist die Umsetzung meist innerhalb weniger Stunden beendet. Besonders bevorzugt wird daher bei absatzweiser Durchführung eine Temperatur im Bereich von 0°C bis 80°C, insbesondere von 20 bis 50°C. In der Praxis hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Temperatur gegen Ende der Umsetzung zu steigern, z.B. um etwa 10°C bis 30°C. Die Reaktionstemperatur und die Reaktionszeit sollten so aufeinander abgestimmt werden, daß Zersetzungsreaktionen praktisch ausgeschlossen werden. Zweckmäßig wählt man eine solche Reaktionstemperatur, daß während der Reaktion gebildete Leichtsieder, wie Alkanole und Alkylformiate, aus dem Reaktionsgemisch abdestillieren. Wenn die Verweilzeiten durch geeignete Maßnahmen, insbesondere durch eine kontinuierliche Reaktionsführung, ausreichend verkürzt werden, so kann das Verfahren auch bei weit höheren Temperaturen, wie 200°C und höher, mit entsprechend

kurzen Reaktionszeiten durchgeführt werden.

Durch geeignete Wahl von Reaktionstemperatur und Reaktionszeit kann bei dem erfindungsgemäßen Verfahren auch unter technischen Bedingungen eine Zersetzung der Bishydroxymethylverbindung der allgemeinen Formel II weitgehend zurückgedrängt werden. Die Ausbeuten an 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel I sind dementsprechend höher als die nach der "Azeotropmethode" erzielten Ausbeuten. So wurden bei der Herstellung von 2-Isopropyl-1,3-dioxan-5,5-dicarbonsäurediethylester nach dem erfindungsgemäßen Verfahren Ausbeuten von bis zu 82 % d.Th. erzielt. Dieser Wert steht einer Ausbeute von 77 % d.Th. gegenüber (Eliel et al., loc. cit.), die noch dazu durch Azeotropdestillation mit Petrolether (30 bis 60°C) als Schleppmittel und somit auf einem für technische Anwendungen nicht geeigneten Weg erzielt wurde. Höhersiedende Schleppmittel führten zu noch niedrigeren Ausbeuten an dem Zielprodukt (Eliel et al., loc. cit.).

Die Bishydroxymethylverbindungen der allgemeinen Formel II können in reiner Form, aber auch in Form von Lösungen in inerten Lösungsmitteln, vorteilhaft in Alkoholen, wie Ethanol, eingesetzt werden. Auf jeden Fall sollte die Bishydroxymethylverbindung oder ihre Lösung möglichst wasserfrei sein. Anderenfalls kann dem Wassergehalt durch eine entsprechende Aufstockung der Menge an Orthocarbonsäureester der allgemeinen Formel III Rechnung getragen werden.

Besonders vorteilhaft wird das erfindungsgemäße Verfahren so ausgeführt, daß die Bishydroxymethylverbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung von C-H-aciden Verbindungen der allgemeinen Formel



VI

in der X¹ und X² die angegebene Bedeutung haben, mit Formaldehyd oder einer Formaldehyd abgebenden Verbindung, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, hergestellt und ohne Isolierung im Reaktionsgemisch umgesetzt wird. Vorteilhaft verwendet man einen Orthocarbonsäureester der allgemeinen Formel III (oder ein Gemisch solcher Ester) als Lösungsmittel und arbeitet zweckmäßig nach dem Verfahren der gleichzeitig anhängigen Patentanmeldung (O.Z. 5172). Der Reaktant Orthocarbonsäureester III dient in dieser Vorstufe als Lösungsmittel, so daß auf ein weiteres inertes Lösungsmittel ganz oder teilweise verzichtet werden kann. Für die erfindungsgemäße Reaktion fungiert der Orthocarbonsäureester dann als Reaktant III. Dieses "Eintopfverfahren" stellt eine Vereinfachung der erfindungsgemäßen Arbeitsweise dar, vermindert den apparativen Aufwand und optimiert die Raum-Zeit-Ausbeute, bezogen auf die C-H-acide Verbindung der allgemeinen Formel VI.

Die Umsetzung der Bishydroxymethylverbindungen der allgemeinen Formel II mit dem Aldehyd oder Keton IV und dem Orthoester III nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wird durch saure Katalysatoren gefördert. Man setzt daher zweckmäßig eine starke Mineralsäure, wie Chlorwasserstoff oder Schwefelsäure, oder saure Salze der letzteren, wie ein. Andere geeignete Katalysatoren sind saure Festbettkatalysatoren, z.B. Ionenaustauscher auf organischer Basis, wie Sulfosäuregruppen enthaltende Phenol-Formaldehyd-Harze, oder auf anorganischer Basis, wie saure Montmorillonite. Man verwendet die sauren Katalysatoren im allgemeinen in Mengen von 0,05 bis 5,0 Gewichtsprozent, vorzugsweise von 0,05 bis 2,0 Gewichtsprozent, bezogen auf das Reaktionsgemisch. Saure Ionenaustauscher werden zweckmäßig in Mengen von 2 bis 10 Gewichtsprozent eingesetzt. Deren Anteil beträgt noch mehr, wenn man das Ausgangsgemisch über fest angeordnete saure Ionenaustauscher laufen läßt.

Als besonders geeignete Katalysatoren haben sich Alkalihydrogensulfate, wie Natriumhydrogensulfat, erwiesen, allein oder zusammen mit Schwefelsäure. Auch ohne Neutralisation des Reaktionsgemisches treten dann bei der destillativen Isolierung der 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel I praktisch keine Zersetzungen auf. Aber auch bei Verwendung anderer saurer Katalysatoren kann auf die sonst notwendige - und unter technischen Bedingung sehr aufwendige - wäßrige Aufarbeitung des Reaktionsgemisches verzichtet werden, wenn der Katalysator, z.B. durch Filtration oder Neutralisation mit einer Base, wie Natriumhydroxid, -alkoholat, -carbonat oder -hydrogencarbonat, neutralisiert wird.

Die 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel I können durch fraktionierte Destillation des von Leichtsiedern befreiten Reaktionsgemisches isoliert werden, sofern sie nicht im Reaktionsgemisch weiter umgesetzt werden. Letzteres empfiehlt sich besonders bei 1,3-Dioxanverbindungen, die sich von langkettigen Aldehyden oder Ketonen ableiten.

Die folgenden Beispiele sollen das Verfahren nach der Erfindung weiter erläutern, nicht aber dessen Anwendungsbereich limitieren.

Beispiel 1 (Vergleichsbeispiel)

1,5-Dioxaspiro[5,5]undecan-3,3-dicarbonsäurediethylester

5 Zu einer gerührten Mischung aus 165,0 g Bishydroxymethylmalonsäurediethylester (98-%ig, 0,75 Mol), 75,3 g Cyclohexanon (0,75 Mol) und 500 g Cyclohexan als Lösungs- und Schleppmittel wurde 1,0 g Schwefelsäure gegeben. Anschließend erhitzte man die Mischung auf Rückflußtemperatur (70-80°C) und kreierte das gebildete Reaktionswasser innerhalb von 5 Stunden aus.

10 Nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und in verdünnte, überschüssige wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung eingetragen. Die wäßrige Phase wurde mit Methyl-tert.-butylether nachextrahiert, und die vereinigten organischen Phase wurden einmal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert, und das Produkt wurde durch Destillation im Ölpumpenvakuum isoliert. Man erhielt 168,4 g Zielprodukt (75% d.Th., bezogen auf eingesetzten Bishydroxymethylmalonsäurediethylester) vom Siedepunkt 140°C/0,2 mm. Die gaschromatographisch bestimmte Reinheit betrug 15 97 bis 98 FID-Flächenprozent.

Beispiel 2

1,5-Dioxaspiro[5,5]undecan-3,3-dicarbonsäurediethylester

20 Zu einer bei Raumtemperatur gerührten Suspension aus 60,0 g p-Formaldehyd (2,0 Mol) und 0,25 g Natriumethylat in 40,0 g Ethanol wurden innerhalb von 1,75 Stunden 160,2 g Diethylmalonat (1,0 Mol) zudosiert, wobei die Innentemperatur durch Kühlen zwischen 20°C und 30°C gehalten wurde. Anschließend ließ man 2 Stunden bei 50°C nachreagieren, bevor 148,2 g Trimethylorthoformiat zudosiert wurden. Die Mischung wurde nach Zugabe von 0,4 g 25 Schwefelsäure weitere 2,5 Stunden auf 50°C erwärmt, wobei ein schwacher Rückfluß zu beobachten war. Bei einer Sumpftemperatur von bis zu 80°C wurden dann 129,0 g Destillat vom Siedebereich 30°C bis 55°C abgenommen, dann dosierte man innerhalb von 1,45 Stunden 98,0 g Cyclohexanon (1,0 Mol) zu, wobei weitere 25,9 g Leichtsieder vom Siedebereich 36°C bis 44°C abdestilliert wurden.

30 Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung durch Einrühren in 600 ml Natriumhydrogencarbonatlösung, Abtrennen der organischen Phase und zweimalige Extraktion der wäßrigen Phase mit jeweils 200 ml Methyl-tert.-butylether wäßrig aufgearbeitet. Die anschließende fraktionierte Destillation ohne Verwendung einer Kolonne lieferte 197,8 g farbloses Zielprodukt (63,3 % d.Th., bezogen auf eingesetztes Diethylmalonat) mit einer gaschromatographisch bestimmten Reinheit von 95 FID-Flächenprozent.

35 Beispiel 3

1,5-Dioxaspiro[5,5]undecan-3,3-dicarbonsäurediethylester

40 Zu einer bei Raumtemperatur gerührten Suspension aus 148,4 g Trimethylorthoformiat (1,4 Mol) und 63,0 g p-Formaldehyd (2,1 Mol) wurden 10,0 g Ethanol und 0,25 g Natriumethanolat gegeben. Anschließend wurde auf 50°C aufgeheizt, und man dosierte innerhalb von 1,75 Stunden 160,2 g Diethylmalonat (1,0 Mol) hinzu. Die so erhaltene Reaktionsmischung wurde zunächst noch 2 Stunden bei 50°C gerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Man fügte unter Rühren 0,37 g Schwefelsäure und 1,0 g Natriumhydrogensulfat zu, bevor zunächst weitere 2 Stunden auf 50°C temperiert wurde. Beim folgenden Erhitzen auf 80°C wurden 72,3 g Leichtsieder abgenommen, dann dosierte man 45 innerhalb von 1,75 Stunden 98,0 g Cyclohexanon (1,0 Mol) zu, wobei weitere 74,4 g Leichtsieder übergingen. Die anschließende fraktionierte Destillation ohne Verwendung einer Kolonne lieferte 246,2 g farbloses Zielprodukt (78,3 % d.Th., bezogen auf eingesetztes Diethylmalonat) mit einer gaschromatographisch bestimmten Reinheit von 95,4 FID-Flächenprozent.

50 Beispiel 4

1,5-Dioxaspiro[5,5]undecan-3,3-dicarbonsäurediethylester

55 Man verfuhr wie in Beispiel 3, jedoch erfolgte vor der destillativen Isolierung des Produktes eine wäßrige Aufarbeitung unter Verwendung von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Durch anschließende fraktionierte Destillation ohne Verwendung einer Kolonne konnten 253,0 g farbloses Zielprodukt (80 % d.Th., bezogen auf eingesetztes Diethylmalonat) mit einer gaschromatographisch bestimmten Reinheit von 96 FID-Flächenprozent erhalten werden.

Beispiel 5

1,5-Dioxaspiro[5,5]undecan-3,3-dicarbonsäurediethylester

5 Zu einer bei Raumtemperatur gerührten Suspension aus 60,0 g p-Formaldehyd (2,0 Mol) und 0,25 g Natriumethylat in 50,0 g Ethanol wurden innerhalb von einer Stunde 160,2 g Diethylmalonat (1,0 Mol) zudosiert, wobei die Innentemperatur durch Kühlen zwischen 20°C und 30°C gehalten wurde. Anschließend ließ man 2 Stunden bei 50°C nachreagieren, bevor 0,4 g Schwefelsäure und 1,0 g Natriumhydrogensulfat zugegeben und 98 g Cyclohexanon (1,0 Mol) innerhalb von 5 Minuten zudosiert wurden. Man erwärmte die Mischung eine Stunde lang auf 50°C, dosierte innerhalb von einer Stunde 112,2 g Trimethylorthoformiat zu und ließ dann noch weitere 2 Stunden bei 50°C nachreagieren. Beim folgenden Erhitzen gingen 159,6 g Leichtsieder über. Der verbliebene Rückstand wurde im Ölpumpenvakuum fraktioniert, wobei man 213,8 g Zielprodukt Kolonne lieferte 197,8 g farbloses Zielprodukt (74,1 % d.Th., bezogen auf eingesetztes Diethylmalonat) erhielt. Die gaschromatographisch bestimmte Reinheit betrug 96 FID-Flächenprozent.

15 Beispiel 6

2-Isopropyl-1,3-dioxan-5,5-dicarbonsäurediethylester

20 Eine Mischung aus 165,0 g Bishydroxymalonsäurediethylester, 83,4 g Trimethylorthoformiat und 0,6 g Natriumhydrogensulfat wurde unter Rühren 30 Minuten lang auf 50°C und anschließend 90 Minuten lang auf 60°C erhitzt. Dann dosierte man innerhalb von 45 Minuten 81,0 g Isobutyraldehyd zu, wobei die Innentemperatur durch leichtes Kühlen auf 60°C gehalten wurde. Die gebildeten Leichtsieder wurden bis zu einer Sumpftemperatur von 120°C abdestilliert, dann gab man zur Neutralisation des Katalysators 1,0 g Natriumcarbonat zu. Durch anschließende Destillation im Ölpumpenvakuum wurden 168,2 g (82 % d.Th., bezogen auf eingesetzten Bishydroxymethylmalonsäurediethylester) 25 farbloses Zielprodukt vom Siedepunkt 110°C/1 mm erhalten. Die gaschromatographisch bestimmte Reinheit des Produktes betrug 98 FID-Flächenprozent.

Beispiel 7

30 2-Isopropyl-1,3-dioxan-5,5-dicarbonsäurediethylester

Man verfuhr wie in Beispiel 6, jedoch wurde auf den Zusatz von Natriumcarbonat vor der destillativen Produktisolierung verzichtet. Die Ausbeute an farblosem Zielprodukt betrug 164,6 g (80 % d.Th., bezogen auf eingesetzten Bishydroxymethylmalonsäurediethylester). Das Produkt wies eine gaschromatographisch bestimmte Reinheit von 98 35 FID-Flächenprozent auf.

Beispiel 8

40 2-Isopropyl-1,3-dioxan-5,5-dicarbonsäurediethylester

Zu einer bei Raumtemperatur gerührten Suspension aus 30,0 g p-Formaldehyd (1,0 Mol) in 25,0 g Ethanol wurden 0,13 g Natriumethanolat gegeben. Die Mischung wurde 20 Minuten gerührt, dann dosierte man innerhalb von 1,5 Stunden 80,1 g Diethylmalonat (0,5 Mol) zu, wobei die Innentemperatur zwischen 26°C und 28°C gehalten wurde. Die so erhaltene Reaktionsmischung wurde noch 2 Stunden bei 50°C gerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Man 45 fügte unter Rühren 0,18 g konzentrierte Schwefelsäure, 55,7 g Trimethylorthoformiat (0,53 Mol) und 1,5 g Natriumhydrogensulfat-Monohydrat zu, bevor zunächst weitere 3,0 Stunden auf 50°C temperiert wurde.

Anschließend wurden innerhalb von 2 Stunden 54,0 g Isobutyraldehyd (0,75 Mol) zudosiert, wobei unter Einsatz einer 20-cm-Füllkörperkolonne und bei Sumpftemperaturen zwischen 60°C und 80°C insgesamt 81,3 g Leichtsieder vom Siedebereich 23°C bis 68°C abgenommen wurden. Nachdem durch Steigern der Sumpftemperatur auf 120°C weitere 19,1 g Leichtsieder abdestilliert wurden, fraktionierte man den verbliebenen Rückstand ohne Verwendung einer 50 Kolonne im Ölpumpenvakuum. Hierbei wurden 97,6 g farbloses Zielprodukt (69,8 % d.Th., bezogen auf eingesetztes Diethylmalonat) mit einer gaschromatographisch bestimmten Reinheit von 98 FID-Flächenprozent erhalten.

Beispiel 9

55 1,5-Dioxaspiro[5,5]undecan-3-carbonsäureethylester-3-cyano

Zu einer bei 0°C bis 10°C gerührten Mischung aus 62,0 g p-Formaldehyd (2,1 Mol), 200 g Ethanol und 0,25 g Natri-

umethanolat wurden innerhalb von 2,0 Stunden 113,0 g Cyanessigsäureethylester (1,0 Mol) dosiert. Die Reaktionsmischung wurde anschließend noch 1 Stunde bei 10°C gerührt, bevor man sie innerhalb von 10 Minuten auf Raumtemperatur erwärmte. Die so erhaltene Lösung wurde am Rotationsverdampfer bei einem Vakuum von 8 mbar vom Lösungsmittel befreit, wobei 175,1 g eines farblosen, hochviskosen Öles anfielen.

5 Dieses wurde in 157,1 g (1,48 Mol) Trimethylorthoformiat gelöst, bevor man unter Rühren 0,36 g konzentrierte Schwefelsäure zusetzte und die Mischung für 2 Stunden auf 50°C erwärmte. Anschließend wurden innerhalb von 1 Stunde 98,0 g Cyclohexanon (1,0 Mol) zugetropft. Man ließ 1,5 Stunden bei 50°C nachreagieren und destillierte die gebildeten Leichtsieder bei einer Sumpftemperatur von maximal 60°C zunächst im Wasserstrahlvakuum, dann bei 2,5 mbar vollständig ab.

10 Es verblieben 221,3 g eines hellgelben, hochviskosen Öles, das nach NMR-spektroskopischer Untersuchung (80 MHz) etwa 30 % Zielprodukt enthielt.

Beispiel 10

15 2-Isopropyl-1,3-dioxan-5-carbonsäureethylester-5-cyano

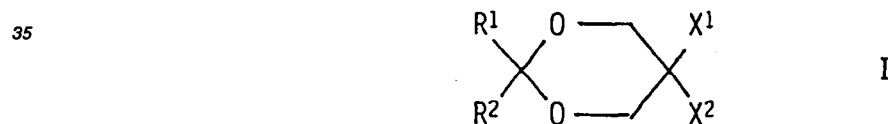
Zu einer bei 0°C bis 10°C gerührten Mischung aus 62,0 g p-Formaldehyd (2,1 Mol), 200 g Ethanol und 0,25 g Natriumethanolat wurden innerhalb von 2,0 Stunden 113,0 g Cyanessigsäureethylester (1,0 Mol) dosiert. Die Reaktionsmischung wurde anschließend noch 1 Stunde bei 10°C gerührt, bevor man sie innerhalb von 10 Minuten auf Raumtemperatur erwärmte. Die so erhaltene Lösung wurde am Rotationsverdampfer bei einem Vakuum von 8 mbar vom Lösungsmittel befreit, wobei 175,1 g eines farblosen, hochviskosen Öles anfielen.

20 Dieses wurde in 157,1 g (1,48 Mol) Trimethylorthoformiat gelöst, bevor man unter Rühren 0,36 g konzentrierte Schwefelsäure zusetzte und die Mischung für 2 Stunden auf 50°C erwärmte. Anschließend wurden innerhalb von 0,75 Stunden 123,5 g Isobutyraldehyd (1,7 Mol) zugetropft. Man ließ 0,5 Stunden bei 50°C nachreagieren und destillierte die gebildeten Leichtsieder bei einer Sumpftemperatur von maximal 60°C zunächst im Wasserstrahlvakuum, dann bei 2,5 mbar vollständig ab.

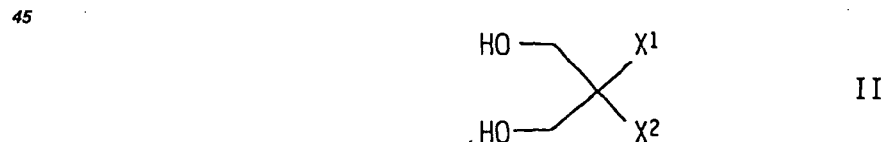
25 Es verblieben 239,1 g eines hellgelben, hochviskosen Öles, das nach NMR-spektroskopischer Untersuchung (80 MHz) etwa 30 % Zielprodukt enthielt.

30 Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel



40 in der R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Kohlenwasserstoffrest und X¹ sowie X² unabhängig voneinander eine Elektronen anziehende Gruppe bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Bis-hydroxymethylverbindung der allgemeinen Formel



in der X¹ und X² jeweils unabhängig voneinander die angegebene Bedeutung haben, mit einem Orthocarbonsäureester der allgemeinen Formel



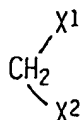
in der R⁴ Wasserstoff oder einen Kohlenwasserstoffrest und R⁵ einen Kohlenwasserstoffrest bedeuten, und mit

einem Aldehyd oder Keton der allgemeinen Formel



IV

- 5 umgesetzt, in der R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander die zuvor angegebene Bedeutung haben.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Cycloalkyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeuten und zudem gemeinsam einen Alkylrest mit 4 bis 11 Kohlenstoffatomen bezeichnen können; und X^1 und X^2 jeweils unabhängig voneinander COOR, CONR₂, CN, NO₂, C(OR)=NR₂ oder COR bedeuten, wobei R für Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Cycloalkyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht; mit der Maßgabe, daß (i) nicht beide Substituenten X^1 und X^2 gleichzeitig COOH bedeuten können und (ii), wenn beide Substituenten X^1 und X^2 gleichzeitig COR bedeuten, die beiden Substituenten R auch einen Alkylrest mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen bedeuten können.
- 10 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß X^1 und X^2 jeweils unabhängig CN oder COOR' bedeuten, wobei R' einen C₁₋₄-Alkylrest bezeichnet.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Bishydroxymethylverbindung II nacheinander mit dem Orthocarbonsäureester III und dem Aldehyd oder Keton IV umgesetzt wird.
- 20 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Bishydroxymethylverbindung II mit dem Aldehyd oder Keton IV in Gegenwart eines sauren Katalysators erfolgt.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der saure Katalysator ein Alkalihydrogensulfat, gegebenenfalls zusammen mit Schwefelsäure, oder ein saurer Festbettkatalysator ist.
- 25 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung absatzweise bei 0 bis 80°C oder bei 20 bis 50°C oder kontinuierlich bei einer Temperatur bis zu 200°C durchführt, wobei die Reaktionszeit der Reaktionstemperatur entsprechend so gewählt wird, daß praktisch keine Zersetzung stattfindet.
- 30 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man bei der absatzweisen Herstellung die Reaktionstemperatur gegen Ende der Reaktion erhöht.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß während der Reaktion Leichtsieder aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert werden.
- 35 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Isolierung der 1,3-Dioxanverbindungen I durch fraktionierte Destillation des von Leichtsiedern befreiten Reaktionsgemisches erfolgt.
- 40 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Bishydroxymethylverbindung II durch Umsetzung einer C-H-aciden Verbindungen der allgemeinen Formel



VI

- 45 In der X^1 und X^2 die angegebene Bedeutung haben, mit Formaldehyd oder einer Formaldehyd abgebenden Verbindung hergestellt und ohne Isolierung im Reaktionsgemisch umgesetzt wird.
- 50 12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Orthocarbonsäureester als Lösungsmittel durchgeführt wird.
- 55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 98 10 2136

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A,D	EP 0 220 034 A (ICI AMERICAS INC) 29.April 1987 * Seite 4, Zeile 7 - Zeile 16 *	1-3,5	C07D319/06 C07D319/08
A	EP 0 268 460 A (MACROCHEM CORP.) 25.Mai 1988 * Beispiele XVII,XVIII *	1-3,5	
A	DE 40 40 685 A (S.C.R.A.S.) 20.Juni 1991 * Seite 3, Zeile 40 - Zeile 53 * * Seite 4, Zeile 5 *	1-3,5	
A,D	S. MAGER ET AL.: STUDIA UNIVERSITATIS BABES-BOLYAI - CHEMIA, Bd. 24, Nr. 1, 1979, Seiten 32-38, XP002071034 * Seiten 32 und 33, Strukturformeln; Seite 36, Abschnitt "Experimental part"; Seite 37, Tabelle 3 *	1-3,5	
A,D	E. L. ELIEL ET AL.: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 94, Nr. 1, 12.Januar 1972, Seiten 171-6, XP002071035 * Seite 175, linke Spalte, letzter Absatz bis rechte Spalte, Zeile 4 des fortlaufenden Textes *	1-3	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6) C07D
A,D	K. N. WELCH: JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1930, LONDON, Seiten 257-61, XP002071036 * Seite 258, Mitte, bis Seite 259, Zeile 2 *	1,11	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 9.Juli 1998	Prüfer Hass, C
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 866 065 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
23.09.1998 Patentblatt 1998/39

(51) Int. Cl.⁶: C07D 319/06, C07D 319/08

(21) Anmeldenummer: 98102136.3

(22) Anmeldetag: 07.02.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

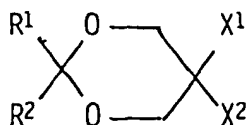
(30) Priorität: 21.03.1997 DE 19711758

(71) Anmelder:
HÜLS AKTIENGESELLSCHAFT
45764 Marl (DE)

(72) Erfinder:
• Bauer, Frank, Dr.
53127 Bonn (DE)
• Neumann, Manfred, Dr.
45770 Marl (DE)

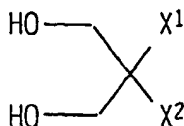
(54) Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dioxanverbindungen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel



I

in der R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Kohlenwasserstoffrest und X¹ sowie X² unabhängig voneinander eine Elektronen anziehende Gruppe bedeuten. Dabei setzt man eine Bishydroxymethylverbindung der allgemeinen Formel



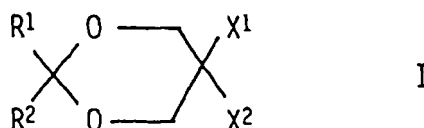
II

in der X¹ und X² jeweils unabhängig voneinander die angegebene Bedeutung haben, mit einem Orthocarbonsäureester der allgemeinen Formel R⁴-C(OR⁵)₃ (III), in der R⁴ Wasserstoff oder einen Kohlenwasserstoffrest und R⁵ einen Kohlenwasserstoffrest bedeuten, und mit einem Aldehyd oder Keton der allgemeinen Formel R¹-CO-R² (IV) um, wobei R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander die zuvor angegebene Bedeutung haben.

EP 0 866 065 A1

Beschreibung

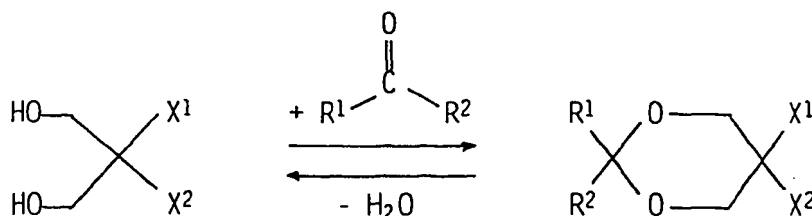
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel



in der R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Kohlenwasserstoffrest bedeuten und X^1 und X^2 gleiche oder verschiedene elektronenanziehende Gruppen bedeuten.

1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel I sind als organische Zwischenprodukte, z.B. als Vorstufen für UV-Stabilisatoren oder Röntgenkontrastmittel, von kommerziellem Interesse (siehe z.B. EP-A2 0 220 034)

Üblicherweise werden 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel I aus den entsprechenden Bishydroxymethylverbindungen II durch säurekatalysierte Acetalisierung bzw. Ketalisierung gemäß der Reaktionsgleichung



hergestellt (siehe z.B. Mager, S.; Hopartean, I.; Horn, M.; Grosio, I.; Stud. Univ., Babes-Bolyai, [Ser.] Chem. 1979, 24(1), 23-8). Die Verschiebung des Gleichgewichts erfolgt dabei durch Azeotropdestillation unter Einsatz eines geeigneten Schleppmittels, wie Toluol oder Cyclohexan.

Eine Übertragung dieses Verfahrens in den technischen Maßstab bereitet jedoch Schwierigkeiten, welche vorwiegend aus der thermischen Empfindlichkeit der Bishydroxymethylverbindungen resultieren. So zersetzt sich der technisch bedeutsame Bishydroxymethylmalonsäurediethylester bereits bei Temperaturen oberhalb von 50°C zu einer Vielzahl von Folgeprodukten, unter anderem zu Formaldehyd (Welch, K. N.; J. Chem. Soc. London, 1930, 1). Bei Cyanogruppen enthaltenden Bishydroxymethylverbindungen besteht die Gefahr, daß sich toxischer Cyanwasserstoff bildet.

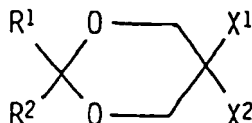
Erwartungsgemäß wurden daher unter Einstellung technisch relevanter Verweilzeiten selbst bei Verwendung von niedrigsiedenden Schleppmitteln, wie Toluol, Cyclohexan oder Isopropylacetat, je nach dem verwendeten Katalysator Produktverluste von bis zu 50% d. Th. beobachtet.

Eine Begrenzung der Sumpftemperatur auf 50°C und mithin eine Vermeidung von thermischen Zersetzungsreaktionen kann im Labormaßstab auf einfache Weise durch Anlegen von Vakuum erreicht werden. In diesem Falle liefert etwa die Umsetzung von Bishydroxymethylmalonsäurediethylester mit einer äquimolaren Menge an Cyclohexanon in Toluol unter Schwefelsäurekatalyse eine isolierte Ausbeute von >85 % d. Th.. Im technischen Maßstab ist aber die Kondensation der Brüden mit sehr hohen Investitions- und Betriebskosten verbunden.

Eine thermische Zersetzung der Bishydroxymethylverbindungen unter den Reaktionsbedingungen der Acetalisierung bzw. Ketalisierung kann auch durch Verwendung von niedrigsiedenden Schleppmitteln verhindert werden (Eliel, E. L.; Banks, H. D.; J. Am. Chem. Soc. 94 (1972), 171). Es wurde jedoch gefunden, daß niedrigsiedende Schleppmittel, wie Petrolether (30 - 60°C), Methyl-tert.-butylether oder Methylacetat, das oben dargestellte Gleichgewicht nur sehr langsam - und im Falle von sterisch gehinderten Ketonen auch nur unvollständig - verschieben. Die erzielbaren Raumzeit-Ausbeuten sind daher für technische Realisierungen völlig unzureichend. Gegen eine Realisierung dieser Vorgehensweise im technischen Maßstab sprechen darüber hinaus die hohe Feuergefährlichkeit niedrigsiedender Petrolether (Flammpunkt < 20°C) sowie die üblicherweise geringen Löslichkeiten der stark polaren Bishydroxymethylverbindungen.

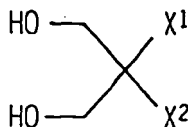
Es bestand also die Aufgabe, ein Verfahren bereitzustellen, das eine möglichst schnelle und vollständige Umsetzung der Bishydroxymethylverbindungen zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I unter Bedingungen gestattet, unter denen Produktverluste durch thermische Zersetzung der Edukte praktisch ausgeschlossen sind.

Es wurde gefunden, daß diese Aufgabe auf einfache Weise gelöst wird und man 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel



I

in der R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Kohlenwasserstoffrest und X^1 sowie X^2 unabhängig voneinander eine Elektronen anziehende Gruppe bedeuten, vorteilhaft erhält, wenn man eine Bishydroxymethylverbindung der allgemeinen Formel



II

in der X^1 und X^2 jeweils unabhängig voneinander die angegebene Bedeutung haben, mit einem Orthocarbonsäureester der allgemeinen Formel



III

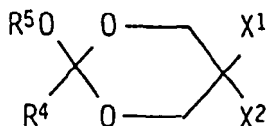
in der R^4 Wasserstoff oder einen Kohlenwasserstoffrest und R^5 einen Kohlenwasserstoffrest bedeuten, und mit einem Aldehyd oder Keton der allgemeinen Formel



IV

umsetzt, in der R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander die zuvor angegebene Bedeutung haben.

Unter den sehr schonenden Bedingungen des erfindungsgemäßen Verfahrens dürfte als erste Teilreaktion zunächst eine sehr schnell verlaufende Umsetzung der Bishydroxymethylverbindungen II zu Verbindungen der allgemeinen Formel



V

erfolgen, in der R^4 , R^5 , X^1 und X^2 die angegebenen Bedeutung haben. Dadurch wird die empfindliche Bishydroxymethylverbindung II rasch den Bedingungen entzogen, unter denen sie zur Zersetzung neigt. Die Verbindung V, ein cyclischer Orthocarbonsäureester, ist unter diesen Bedingungen stabil und reagiert in einer zweiten Teilreaktion mit dem Aldehyd oder Keton der allgemeinen Formel IV zu der 1,3-Dioxanverbindung der allgemeinen Formel I, einem cyclischen Acetal oder Ketal.

Bei einer zweckmäßigen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Bishydroxymethylverbindung II nacheinander mit dem Orthocarbonsäureester III und dem Aldehyd oder Keton IV umgesetzt. Dem obigen Ablauf in zwei Teilschritten entsprechend ist es vorteilhaft, der Bishydroxymethylverbindung der allgemeinen Formel II zunächst den Orthocarbonsäureester der allgemeinen Formel III zuzusetzen und dann dem Reaktionsgemisch den Aldehyd oder das Keton der allgemeinen Formel IV zuzufügen. Im Prinzip ist jedoch die Reihenfolge der Zugabe der Reaktanten III und IV beliebig. So kann man die beiden Reaktanten gleichzeitig oder zeitüberlappend zuführen. Wegen der stark unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten der erwähnten Teilreaktionen ist es sogar möglich, den Orthocarbonsäureester der allgemeinen Formel III erst dann zuzugeben, wenn die gesamte Menge des Aldehyds oder Ketons der allgemeinen Formel IV zugeführt wurde. Auch dabei werden Ausbeuten und Raum-Zeit-Ausbeuten erzielt, die denjenigen des Standes der Technik überlegen sind.

Im Falle der Umsetzung von Bishydroxymethylmalonsäurediethylester mit Triethylorthoformiat und Aceton wird das